

On soupçonne de plus en plus que les nanoparticules du vaccin COVID-19 de Pfizer déclenchent des réactions allergiques rares



Certaines personnes pensent que le polyéthylène glycol pourrait avoir déclenché des réactions graves chez au moins huit personnes ayant reçu le vaccin Pfizer-BioNTech au cours des deux dernières semaines

[Le rapport COVID-19 de Science est soutenu par le Centre Pulitzer et la Fondation Heising-Simons.](#)

Selon les scientifiques, les réactions allergiques graves d'au moins huit personnes ayant reçu le vaccin COVID-19 produit par Pfizer et BioNTech au cours des deux dernières semaines pourraient être dues à un composé présent dans l'emballage de l'ARN messager (ARNm) qui constitue le principal ingrédient du vaccin. Un vaccin à ARNm similaire développé par Moderna, qui a été autorisé pour un usage d'urgence aux États-Unis vendredi, contient également ce composé, le polyéthylène glycol (PEG).

Le PEG n'a jamais été utilisé auparavant dans un vaccin approuvé, mais on le trouve dans de nombreux médicaments qui ont occasionnellement déclenché une anaphylaxie – une réaction potentiellement mortelle qui peut provoquer des éruptions cutanées, une chute de la pression sanguine, un essoufflement et un rythme cardiaque rapide. Certains allergologues et immunologistes pensent qu'un petit nombre de personnes précédemment exposées au PEG peuvent avoir des niveaux élevés d'anticorps contre le PEG, ce qui les expose au risque d'une réaction anaphylactique au vaccin.

D'autres sont sceptiques quant à ce lien. Pourtant, l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) s'est montré suffisamment préoccupé pour organiser plusieurs réunions la semaine dernière afin de discuter des réactions allergiques avec des représentants de Pfizer et de Moderna, des scientifiques et des médecins indépendants, et la Food and Drug Administration (FDA) (*Administration des denrées alimentaires et des médicaments*).

Le NIAID met également en place une étude en collaboration avec la FDA afin d'analyser la réponse au vaccin chez les personnes qui ont des niveaux élevés d'anticorps anti-PEG ou qui ont déjà eu des réactions allergiques graves à des médicaments ou des vaccins. « Jusqu'à ce que nous sachions qu'il y a vraiment une histoire de PEG, nous devons être très prudents en parlant de cela comme d'un fait accompli », dit Alkis Togias, chef de la branche allergie, asthme et biologie des voies aériennes au NIAID.

Pfizer, lui aussi, dit qu'il « recherche activement un suivi ». « Une déclaration envoyée par e-mail à Science note qu'elle recommande déjà qu' »un traitement médical approprié et une supervision devraient toujours être disponibles » au cas où un vacciné développerait une anaphylaxie.

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire avec n'importe quel vaccin, mais elles sont généralement extrêmement rares – environ [une pour un million de doses](#). Au 19 décembre, les États-Unis avaient constaté six cas d'anaphylaxie parmi les 272 001 personnes ayant reçu le vaccin COVID-19, selon une [présentation récente](#) de Thomas Clark des Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) ; [le Royaume-Uni en a enregistré deux](#). Comme les vaccins à ARNm de Pfizer et Moderna utilisent une nouvelle plateforme, les réactions nécessitent un examen minutieux, déclare Elizabeth Phillips, une chercheuse en hypersensibilité aux médicaments du centre médical de l'université Vanderbilt, qui a participé à une réunion du NIAID le 16 décembre. « C'est nouveau. »

Les nouvelles concernant les réactions allergiques ont déjà créé de l'anxiété. « Aux États-Unis, les patients souffrant d'allergies graves deviennent nerveux à l'idée de ne pas pouvoir se faire vacciner, du moins avec ces deux vaccins », a écrit M. Togias dans une invitation aux participants à la réunion. « Les allergies en général sont si fréquentes dans la population que cela pourrait créer une résistance contre les vaccins dans la population », ajoute Janos Szebeni, immunologiste à l'université Semmelweis de Budapest, en Hongrie, qui étudie depuis longtemps les réactions d'hypersensibilité au PEG et qui a également participé à la réunion du 16 décembre.

Les scientifiques qui pensent que le PEG pourrait être le coupable soulignent que la vaccination devrait se poursuivre. « Nous devons nous faire vacciner », déclare M. Phillips. « Nous devons essayer de freiner cette pandémie. « Mais il est urgent d'obtenir davantage de données, ajoute-t-elle : « Ces deux prochaines semaines aux États-Unis vont être extrêmement importantes pour définir la suite des opérations. »

Dentifrice et shampoing

Les essais cliniques de Pfizer et de Moderna sur les vaccins, qui ont impliqué des dizaines de milliers de personnes, n'ont pas révélé d'effets indésirables graves causés par le vaccin. Mais les deux études ont exclu les personnes ayant des antécédents d'allergies aux composants des vaccins COVID-19 ; Pfizer a également exclu de tout

vaccin les personnes ayant déjà eu une réaction indésirable grave. Les personnes ayant déjà eu des réactions allergiques à des aliments ou à des médicaments n'ont pas été exclues, mais peuvent avoir été sous-représentées.

Les deux vaccins contiennent de l'ARNm enveloppé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) qui aident à le transporter vers les cellules humaines mais agissent également comme adjuvant, un ingrédient du vaccin qui renforce la réponse immunitaire. Les LNP sont « PEGylées », c'est-à-dire fixées chimiquement à des molécules de PEG qui recouvrent l'extérieur des particules et augmentent leur stabilité et leur durée de vie.

Les PEG sont également utilisés dans des produits de tous les jours, tels que les dentifrices et les shampoings, comme épaississants, solvants, assouplissants et transporteurs d'humidité, et ils sont utilisés comme laxatifs depuis des décennies. Un nombre croissant de produits biopharmaceutiques contiennent également des composés PEGylés.

On a longtemps pensé que les PEG étaient biologiquement inertes, mais un ensemble croissant de preuves suggère qu'ils ne le sont pas. Pas moins de 72% des personnes ont au moins quelques anticorps contre les PEG, selon [une étude menée en 2016 par Samuel Lai](#), un ingénieur en pharmacie de l'Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, probablement à la suite d'une exposition à des produits cosmétiques et pharmaceutiques. Environ 7% ont un niveau qui pourrait être suffisamment élevé pour les prédisposer à des réactions anaphylactiques, a-t-il constaté. D'autres études ont également trouvé des anticorps contre le PEG, mais à des niveaux inférieurs. « Certaines entreprises ont ainsi abandonné les produits PEGylés de leur pipeline », explique M. Lai. Mais il note que le bilan de sécurité de nombreux médicaments PEGylés a persuadé d'autres entreprises que « les inquiétudes concernant les anticorps anti-PEG sont exagérées ».

Selon M. Szebeni, le mécanisme de l'anaphylaxie conjuguée au PEG est relativement inconnu car il n'implique pas l'immunoglobuline E (IgE), le type d'anticorps qui provoque les réactions allergiques classiques. (C'est pourquoi il préfère les appeler des réactions « anaphylactoïdes ».) Au lieu de cela, le PEG déclenche deux autres classes d'anticorps, l'immunoglobuline M (IgM) et l'immunoglobuline G (IgG), impliquées dans une branche de l'immunité innée du corps appelée le système du complément, que M. Szebeni a passé des décennies à étudier dans un modèle de porc qu'il a développé.

En 1999, alors qu'il travaillait au Walter Reed Army Institute of Research, [Szebeni a décrit un nouveau type de réaction induite par les médicaments](#) qu'il a appelé la pseudoallergie liée à l'activation du complément (CARPA), une réponse immunitaire non spécifique aux médicaments à base de nanoparticules, souvent PEGylés, qui sont reconnus à tort par le système immunitaire comme des virus.

M. Szebeni pense que la CARPA explique les réactions anaphylactoïdes graves que certains médicaments PEGylés sont parfois connus pour causer, notamment le [Doxil, le produit phare contre le cancer](#). Une équipe réunie par Bruce Sullenger, chirurgien à l'université de Duke, a rencontré des [problèmes similaires](#) avec un anticoagulant expérimental contenant de l'ARN PEGylé. L'équipe a dû interrompre un essai de phase III en 2014 après qu'environ 0,6 % des 1 600 personnes ayant reçu le médicament [aient eu des réactions allergiques graves et qu'un participant soit décédé](#). « Cela a stoppé l'essai », explique M. Sullenger. L'équipe a découvert que chaque participant ayant une anaphylaxie avait des niveaux élevés d'IgG anti-PEG. Mais certains participants n'ayant pas eu de réaction indésirable avaient également des taux élevés, ajoute M. Sullenger. « Il ne suffit donc pas d'avoir ces anticorps. »

Jusqu'à ce que nous sachions qu'il y a vraiment une histoire de PEG [polyéthylène glycol], nous devons être très prudents en parlant de cela comme d'un fait accompli.

Alkis Togias, Institut national des allergies et des maladies infectieuses

Lors de la réunion du NIAID, plusieurs participants ont souligné que les nanoparticules PEGylées peuvent causer des problèmes par un mécanisme autre que le CARPA. Le mois dernier, M. Phillips et des scientifiques de la FDA et d'autres institutions ont [publié un article](#) montrant que les patients ayant subi une réaction anaphylactique aux médicaments PEGylated avaient après tout des anticorps IgE contre le PEG, ce qui suggère que ce sont eux qui sont impliqués, plutôt que les IgG et les IgM. D'autres scientifiques, quant à eux, ne sont pas du tout convaincus que le PEG est impliqué. « Il y a beaucoup d'exagération en ce qui concerne le risque des PEG et des CARPA », déclare Moein Moghimi, un chercheur en nanomédecine de l'université de Newcastle qui soupçonne qu'un mécanisme plus conventionnel est à l'origine des réactions. « Techniquement, vous administrez un adjuvant au point d'injection pour exciter le système immunitaire local. Il arrive que certaines personnes soient trop excitées, car elles possèdent un nombre relativement élevé de cellules immunitaires locales. »

D'autres font remarquer que la quantité de PEG dans les vaccins à ARNm est d'un ordre de grandeur inférieur à celle de la plupart des médicaments PEGylés. Et alors que ces médicaments sont souvent administrés par voie intraveineuse, les deux vaccins COVID-19 sont injectés dans un muscle, ce qui entraîne une exposition retardée et un niveau de PEG beaucoup plus faible dans le sang, où se trouvent la plupart des anticorps anti-PEG.

Néanmoins, les entreprises étaient conscientes du risque. Dans un prospectus boursier déposé le 6 décembre 2018, Moderna a reconnu la possibilité de « réactions au PEG provenant de certains lipides ou du PEG autrement associé au LNP. « Et dans un article de septembre, les chercheurs de BioNTech ont [proposé une alternative au PEG pour l'administration d'ARNm thérapeutique](#), notant que « La PEGylation des nanoparticules peut également avoir des inconvénients substantiels en ce qui concerne l'activité et la sécurité. »

Katalin Karikó, vice-présidente senior de BioNTech, qui a co-inventé la technologie ARNm à la base des deux vaccins, dit avoir discuté avec Szebeni pour savoir si la présence de PEG dans le vaccin pouvait poser problème. (Les deux se connaissent bien ; elles sont toutes deux hongroises et, dans les années 80, Mme Karikó a appris à Mme Szebeni à fabriquer des liposomes dans son laboratoire). Ils ont convenu qu'étant donné la faible quantité de lipides et l'administration intramusculaire, le risque était négligeable.

M. Karikó souligne que, d'après ce que nous savons jusqu'à présent, le risque est encore faible. « Tous les vaccins comportent un certain risque. Mais le bénéfice du vaccin l'emporte sur le risque », dit-elle.

Szebeni est d'accord, mais il espère que cela sera également vrai à long terme. Il note que les deux vaccins à ARNm nécessitent deux injections, et il craint que les anticorps anti-PEG déclenchés par la première injection n'augmentent le risque de réaction allergique à la seconde ou aux médicaments PEGylés.

Restez pendant 30 minutes.

Pour comprendre le risque, dit M. Phillips, il est crucial de démêler les mécanismes qui sous-tendent les réactions immunitaires et de découvrir à quelle fréquence elles sont susceptibles de se produire. Les cas connus aux États-Unis sont actuellement à l'étude, mais les principaux indices ont peut-être disparu : Les réactions anaphylactiques produisent des biomarqueurs qui ne restent dans le sang que quelques heures. Lors de la réunion du NIAID, les participants ont discuté des moyens de

s'assurer que des échantillons de sang des futurs cas soient prélevés immédiatement et testés pour ces marqueurs.

Si le PEG s'avère être le coupable, la question est de savoir ce qui peut être fait. Il n'est pas possible de dépister les anticorps anti-PEG chez des millions de personnes avant qu'elles ne soient vaccinées. Les [directives du CDC](#) recommandent plutôt de ne pas administrer les vaccins Pfizer ou Moderna à toute personne ayant des antécédents de réaction allergique grave à l'un des composants du vaccin. Pour les personnes qui ont eu une réaction grave à un autre vaccin ou à un médicament injectable, les risques et les avantages de la vaccination doivent être soigneusement pesés, indique le CDC. Et les personnes qui pourraient présenter un risque élevé de réaction anaphylactique devraient rester sur le lieu de vaccination pendant 30 minutes après leur injection afin de pouvoir être traitées si nécessaire.

« Au moins [l'anaphylaxie] est quelque chose qui se produit rapidement », dit Philips.

« C'est donc une chose à laquelle on peut être très attentif, prêt à reconnaître rapidement et à traiter rapidement. »